

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORLED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑤

Int. Cl. 2:

C07 C 131/00

⑬ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 01 N 9/20

A 01 N 9/12

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 27 17 437 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 27 17 437

⑫

Aktenzeichen:

P 27 17 437.4

⑬

Anmeldetag:

20. 4. 77

⑭

Offenlegungstag:

26. 10. 78

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

②

Bezeichnung:

Substituierte N-Phenylformamidoxime und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑦

Anmelder:

Hoechst AG, 6000 Frankfurt

⑧

Erfinder:

Sinharay, Akhileswar, Dipl.-Chem. Dr., 6000 Frankfurt;
Bonin, Werner, Dr., 6233 Kelkheim

DE 27 17 437 A 1

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

Aktenzeichen:

HOE 77/F 081

Datum:

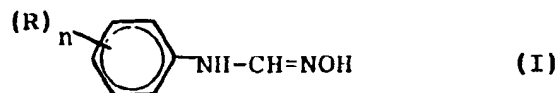
19. April 1977

Dr.TG/Pt

Substituierte N-Phenylformamidoxime und Verfahren zu ihrer
Herstellung

Patentansprüche:

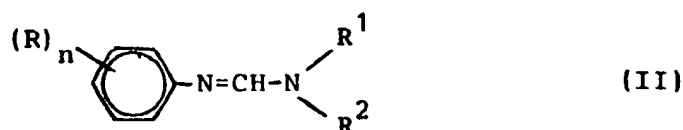
- 1) Substituierte N-Phenylformamidoxime der Formel I,



worin n die Zahlen 1-3 und R gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe bestehend aus Halogen, niedermolekulares Alkyl, niedermolekulares Alkoxy, niedermolekulares Alkylthio, Trifluormethyl, Phenoxy, Halogenphenoxy, Phenylthio, niedermolekulares Alhyl, Benzoyl oder Nitro bedeutet, sowie deren Salze mit anorganischen und organischen Säuren.

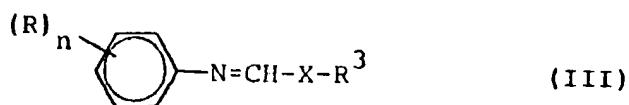
- 2) Verfahren zur Herstellung von substituierten N-Phenylformamidoximen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) N-Phenylformamidine der Formel II,



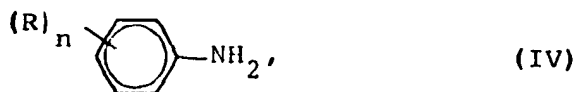
...2

worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten, bzw. N-Phenylformimidsäureester der Formel III,



worin R^3 niedermolekulares Alkyl und X Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, mit einem Hydroxylamin-Salz umgesetzt, oder

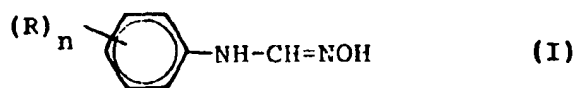
b) Phenylamine der Formel IV,



mit Formamidoxim der Formel $\text{NH}_2\text{---CH=NOH}$ (V) umgesetzt.

- 3) Verwendung von Verbindungen der Formel I als Insektizide und Akarizide.
- 4) Insektizide und akarizide Mittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen der Formel I.

Gegenstand der Erfindung sind substituierte N-Phenylformamidoxime der allgemeinen Formel I,



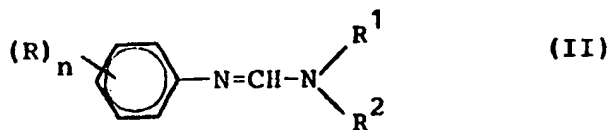
worin n die Zahlen 1-3 und R gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe bestehend aus Halogen, niedermolekulares Alkyl, niedermolekulares Alkoxy, niedermolekulares Alkylthio, Trifluormethyl, Phenoxy, Halogenphenoxy, Phenylthio, niedermolekulares Acyl, Benzoyl oder Nitro bedeutet, sowie deren Salze mit anorganischen und organischen Säuren.

In der obigen Aufzählung sowie im folgenden Text steht "niedermolekular" bevorzugt für Reste mit 1-4 C-Atomen.

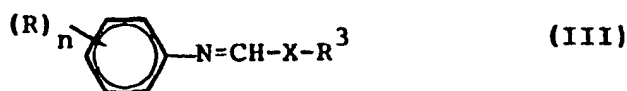
Besonders bevorzugte Substituenten sind Halogen, insbesondere Chlor, außerdem Methyl, Methoxy, Nitro, Phenoxy, Methylthio und Phenylthio.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

a) N-Phenylformamidine der Formel II,



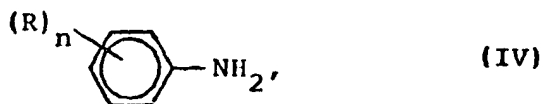
worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten, zw. N-Phenylformimidsäureester der Formel III,



...4

worin R^3 niedermolekulares Alkyl und X Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, mit einem Hydroxylamin-Salz umgesetzt, oder

b) Phenylamine der Formel IV,



mit Formamidoxim der Formel $\text{NH}_2\text{---CH=NOH}$ (V) umgesetzt.

Formamidoxim ist eine bekannte Verbindung (Annalen 166, 295 (1873)). Die N-Phenylformamidine der Formel II sind entweder ebenfalls bekannte Verbindungen oder sie können nach bekannten Methoden hergestellt werden, z.B. durch Umsetzung entsprechender Phenylamine mit einem Formamid der Formel $R_1R_2\text{N---CHO}$ in Gegenwart eines Säurechlorids oder aus entsprechenden Phenylformimidsäureestern und einem Amin der Formel $R_1R_2\text{NH}$ bzw. Ammoniak. Im letztgenannten Fall erhält man Verbindungen mit $R^1 = R^2 = \text{H}$.

N-Phenylformimidsäureester der Formel III sind gleichfalls bekannt bzw. können nach bekannten Methoden hergestellt werden, z.B. durch Umsetzung von entsprechenden N-Phenylformamiden mit Trialkyloxoniumtetrafluorborat oder von entsprechenden Phenylaminen mit Orthoameisensäureester.

Die Varianten a und b des Herstellungsverfahrens werden zweckmäßig mit äquimolaren Mengen der jeweiligen Ausgangsstoffe durchgeführt, vorteilhaft in einem inerten, polaren Lösungsmittel, z.B. Alkoholen wie Methanol, Äthanol, Propanol, Methoxyäthanol oder Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid. Als Salze des Hydroxylamins verwendet man zweckmäßig das Hydrochlorid oder Sulfat.

Selbstverständlich kann man das Salz auch durch Zugabe einer

äquivalenten Menge freier Säure zu Hydroxylamin in situ erzeugen.

Die Reaktionstemperaturen können im allgemeinen zwischen 0 und 150°C liegen, vorzugsweise zwischen 20 und 80°C. Die Umsetzung ist meist in wenigen Stunden beendet. Die Verfahrensprodukte können nach üblichen Methoden z.B. durch Abdestillieren der verwendeten Lösungsmittel oder durch Zugabe von Wasser und anschließende Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel isoliert werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I sind Insektizide und Akarizide mit besonders ausgeprägter Wirksamkeit gegenüber Angehörigen der Ordnung Acari. Gleichzeitig haben sie eine geringe Warmblüttoxizität. Sie sind deshalb in besonderem Maße geeignet zur Bekämpfung von ektoparasitär auf Nutztieren vorkommenden Schädlingen, insbesondere von Angehörigen der Familien Ixodidae (Schildzecken) und Sarcoptidae (Räudemilben). Besonders erstere verursachen bedeutende Schäden in der Rinder- und Schafhaltung. Zu nennen sind die einwirtige Tropische Rinderzecke, *Boophilus microplus*, und die einwirtige Blaue Rinderzecke, *Boophilus decoloratus*; daneben auch mehrwirtige Zecken der Gattungen *Hyalomma*, *Rhipicephalus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Dermacentor* und *Ixodes*.

Handelsübliche Zeckenmittel gehören vornehmlich den Verbindungsklassen der halogenierten Kohlenwasserstoffe, der Phosphorsäureester, der Carbamate sowie neuerdings der Formamidine an. Gegenüber einer Reihe von halogenierten Kohlenwasserstoffen, Phosphorsäureestern und Carbamaten haben Zecken im Laufe der Zeit weitverbreitet Resistenzen entwickelt, so daß eine wirkungsvolle Zeckenbekämpfung in vielen Gebieten nicht mehr gewährleistet ist.

Die neuen Verbindungen sind sowohl gegen sensible als auch gegen resistente Zeckenstämme wirksam. Ihre Wirksamkeit entfalten sie,

indem sie eine starke Erregung auf alle Entwicklungsstadien der Zecken ausüben. Infolgedessen geben die Zecken schon kurz nach der Applikation ihre Saughaltung auf und wandern erregt in un-physiologischer Weise auf dem Wirtstier umher, bis sie schließlich zu Boden fallen (Detaching-Effekt). Auf diese Weise wird das Wirtstier vollständig von Zecken befreit.

Gegenstand der Erfindung sind daher auch insektizide und insbesondere akarizide (ektoparasitizide) Mittel, die gekennzeichnet sind durch einen Gehalt an einer Verbindung der Formel I. Diese Mittel liegen vorzugsweise als emulgierbare Konzentrate oder als Spritzpulver mit Wirkstoffgehalten von 10-60 % vor, die außer den Wirkstoffen noch übliche Zusätze an Netz- und Dispergiermitteln sowie ggf. Inertstoffen bzw. Lösungsmitteln enthalten. Zur Anwendung gelangen diese Mittel in Form wässriger Verdünnungen, mit denen die befallenen Tiere im Sprüh- oder Tauchverfahren in geeigneten Anlagen behandelt werden.

Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung:

Chemische Beispiele:

1. N-(2-Methyl-4-methoxyphenyl)-formamidoxim

19,3 g N¹,N¹-Dimethyl-N²-(2-methyl-4-methoxyphenyl)-formamidin und 7 g Hydroxylamin-hydrochlorid werden in 100 ml Methanol 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit 100 ml Wasser verrieben, der Niederschlag abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 12,8 g, Fp. 143-144°C.

2. N-(3-Trifluormethylphenyl)-formamidoxim

20,2 g N¹-Methyl-N²-(3-trifluormethylphenyl)-formamidin und 7 g Hydroxylamin-hydrochlorid werden in 100 ml Methanol

...7

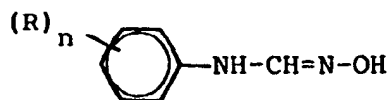
30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit 100 ml Wasser verrieben, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 15,3 g, Fp. 100-102°C.


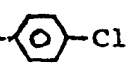

3. N-(4-Methoxyphenyl)-formamidoxim

18 g N-(4-Methoxyphenyl)-formimidoäthylester und 7 g Hydroxylamin-hydrochlorid werden in 100 ml Methanol 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird die Reaktionslösung in 150 ml Wasser eingerührt, mit 2n NH_4OH auf pH 7 gestellt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 12,1 g, Fp. 134-136°C.



In analoger Weise erhält man unter Verwendung entsprechender Ausgangsstoffe die in Tabelle I aufgeführten Verbindungen:

TABELLE I



Beispiel	(R) _n	Fp. (°C)	hergestellt nach Beispiel
4	2-OCH ₃	135-136	1
5	4-O- 	145-146	1
6	4-O-  -Cl	147-148	1
7	2-NO ₂ , 5-S- 	173-174	1
8	2-OCH ₃ , 4-NO ₂	194-195	1
9	2-CH ₃ , 4-NO ₂	195-196	1
10	2-Cl, 4-NO ₂	193-194	1
11	2-OCH ₃ , 4-Cl	173-174	1

...8

Beispiel	(R) _n	Fp. (°C)	hergestellt nach Beispiel
12	2,4-Cl	145-146	1
13	2,6-Cl	168-169	1
14	4-SCH ₃	139-140	1
15	2-NO ₂ , 5-Cl	179-180	2
16	2-NO ₂ , 4-Cl	182-183	2
17	4-NO ₂	183	3
18	2-CH ₃ , 4-Cl	159-161	3
19	3,5-CF ₃		1
20	4-COCH ₃		1
21	4-CO- 		1
22	4-SC ₂ H ₅		1
23	4-O-  -Cl		1
24	4-C ₂ H ₅		1
25	4-OC ₂ H ₅		1

Biologische Beispiele:

Die biologische Wirkung der Verbindungen wurde an Hand des "detaching effects" folgendermaßen bestimmt:

- A. Mittels Klebeverband wurden an Meerschweinchen PVC-Stutzen (Ø 4 cm) mit Schraubverschluß zu beiden Seiten angebracht. Die so begrenzten Stellen wurden mit ungesaugten Adulten der Zeckenart *Rhipicephalus appendiculatus sanguineus* infestiert.

...9

Die Zecken wurden 72 Stunden nach der Infestation behandelt. 4 und 24 Stunden nach der Behandlung wurde der Loslaßeffect überprüft, wobei 100 % besagen, daß alle Zecken und 0 %, daß keine Zecken losgelassen haben (Gladney, W.J. et al., J. Med. Ent., 11, 369-72 (1974)).

- B. In einer weiteren Versuchsreihe wurden Rinder in der Weise geschoren, daß 10-12 Stellen (\emptyset 10 cm) ungeschoren blieben. Diese Stellen wurden mit Larven der Zeckenart *Boophilus microplus* infestiert und mittels Gazestreifen abgedeckt, um eine Abwanderung der Zecken zu verhindern. Behandelt wurde am 12. Tag der parasitischen Phase, wenn die Zecken als widerstandsfähige Metanymphen vorlagen. Einige Stellen blieben als Kontrollen unbehandelt.

Die Bewertung erfolgte durch Vergleich der Zahlen von Zecken, die an behandelten Stellen zur vollen Entwicklung gelangten, mit denjenigen an unbehandelten Stellen. Sie wird ausgedrückt als prozentuale Reduktion der Zeckenzahl, wobei 100 % besagen, daß keine und 0 %, daß die gleiche Anzahl Zecken wie in den Kontrollen zur Entwicklung gelangten (Downing, F.S., Proc. The Evaluation of Biological Activity, Wageningen, 15. - 16. April 1975).